

ОЦЕНКА РАВНОМЕРНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ЭФФЕКТА АМЛОДИПИНА В КОНТРОЛИРУЕМОМ ИССЛЕДОВАНИИ

В.М. Горбунов*, М.И. Смирнова, А.Д. Деев

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Оценка равномерности антигипертензивного эффекта амлодипина в контролируемом исследовании

В.М. Горбунов*, М.И. Смирнова, А.Д. Деев

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Цель исследования. Сравнить влияние амлодипина и спираприла на суточный профиль АД, в том числе равномерность эффекта препарата, у больных с артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. В открытое, рандомизированное, перекрестное исследование были включены 39 больных (возраст $53,7 \pm 10,0$ лет), полностью закончили исследование 30 больных. Курс лечения каждым препаратом длился 4 нед, исходный контрольный период и период отмены терапии между курсами – 1 нед. Исходная доза амлодипина составляла 5 мг/сут, стандартная доза спираприла (6 мг/сут) в ходе исследования не менялась. Через 1 и 2 нед проводились контрольные визиты, и при недостаточном антигипертензивном эффекте к лечению добавлялся гидрохлортиазид в дозе 25 мг/сут, а также при необходимости доза амлодипина увеличивалась до 10 мг/сут. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) выполнялось исходно, а также в конце каждого из курсов терапии.

Результаты. Оба препарата вызвали выраженный антигипертензивный эффект по данным СМАД. Снижение 24-часового систолического/диастолического АД составило $11,2 \pm 1,8/7,6 \pm 1,2$ мм рт. ст. при лечении амлодипином и $10,0 \pm 1,8/7,1 \pm 1,2$ мм рт. ст. при лечении спираприлом ($p < 0,0001$). Значения индекса сглаживания (ИС) составили 0,65/0,45 и 0,55/0,45, соответственно; различия в эффективности препаратов по этим параметрам были недостоверны. В то же время индивидуальный анализ распределения ИС с использованием величины 0,5 в качестве критерия удовлетворительного значения показателя продемонстрировал большую равномерность антигипертензивного эффекта амлодипина.

Заключение. Амлодипин обладает не только выраженным, но и устойчивым антигипертензивным эффектом, что дает ему преимущество при длительном лечении АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, суточное мониторирование артериального давления, индекс сглаживания, амлодипин, спираприл.

РФК 2009;2:22-26

Assessment of amlodipine antihypertensive effect smoothness in controlled trial

V.M. Gorbunov*, M.I. Smirnova, A.D. Deev

State Research Center for Preventive Medicine of Rosmedtechnology, Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To compare influence of amlodipine and spirapril on ambulatory blood pressure profile, including antihypertensive effect smoothness in patients with arterial hypertension (HT).

Methods. 39 patients (aged $53,7 \pm 10,0$ y.o.) with HT were included in the open, randomized, cross-over study, 30 patients completed study. The duration of every therapies was 4 weeks, initial control period and wash-out period between therapies lasted 1 week. The initial daily dose of amlodipine was 5 mg, standard dose of spirapril (6 mg/daily) was not changed during the trial. After 1-2 weeks of treatment amlodipine dose was increased up to 10 mg/daily as well as dihydrochlorothiazide was added, if necessary. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was performed initially and at the end of both therapies.

Results. Both drugs demonstrated good antihypertensive effect according to ABPM data. Decrease of systolic/diastolic blood pressure was $11,2 \pm 1,8/7,6 \pm 1,2$ mm Hg in amlodipine therapy and $10,0 \pm 1,8/7,1 \pm 1,2$ in spirapril therapy ($p < 0,0001$). The smoothness indexes (SI) were 0,65/0,45 and 0,55/0,45, respectively, differences between two therapies were not significant. However the individual analysis of the SI distribution (with SI=0,5 as a satisfactory criterion), showed that antihypertensive effect smoothness is better in amlodipine therapy than this in spirapril one.

Conclusion. Amlodipine has prominent as well as smooth antihypertensive effect, that gives it advantages in the long-term antihypertensive therapy.

Key words: arterial hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, smoothness index, amlodipine, spirapril.

Rational Pharmacother. Card. 2009;2:22-26

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vgorbunov@gnicpm.ru

Известно, что использование суточного мониторирования артериального давления (СМАД) позволяет более объективно по сравнению с традиционными измерениями АД оценить эффективность антигипертензивной терапии. Пациенты, находящиеся под контролем СМАД, получают в среднем значительно менее «агрессивную» терапию по сравнению с больными, у которых проводится лишь клиническое измерение АД [1]. Это объясняется тем, что результаты СМАД в значительно меньшей степени подвержены влиянию тревожной реакции на измерение, что уменьшает риск недооценки достигнутого эффекта. В последнее время все большее внимание привлекает также диаметрально противоположное преимущество СМАД: выявление недостаточной эффективности лечения у

больных со скрытой АГ [2].

Эти рассуждения относятся к оценке усредненного антигипертензивного эффекта в течение суток. Разумеется, возможности СМАД в контроле эффективности проводимого лечения этим не ограничиваются. В то же время, далеко не просто однозначно назвать дополнительные показатели СМАД, наиболее информативные в данном аспекте. В этой связи называют такие характеристики суточного профиля АД, как степень ночного снижения (СНС АД) и различные показатели утренней динамики АД [3, 4]. Однако практическое использование этих параметров сопряжено с ограничениями (сравнительно низкая воспроизводимость СНС АД, отсутствие единых методики расчета и нормативов показателей утренней динамики АД). Нам пред-

ставляется, что наиболее важной «дополнительной» функцией СМАД является оценка равномерности эффекта антигипертензивных препаратов. Представляет особый интерес изучение этого фармакодинамического параметра у препаратов пролонгированного действия с длительным периодом полувыведения, фактическая продолжительность действия которых может превышать 2 суток. Одним из таких препаратов является антагонист кальция амлодипин.

Цель исследования – изучить влияние амлодипина (препарат кардиопин) на суточный профиль АД, в том числе равномерность эффекта препарата, у больных с артериальной гипертонией (АГ) в сравнительном исследовании.

Материал и методы

Данная работа является фрагментом исследования по теме «Скрытая АГ», проводимого в ФГУ ГНИЦ ПМ. Протокол нами был подробнее описан ранее [5]. Проведено открытое, рандомизированное, перекрестное исследование амлодипина (препарат Кардиопин компании ЭГИС) в дозах 5-10 мг в сутки и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента спираприла у больных АГ 1-2-й степени. В исследование включали больных со стабильной АГ, подтвержденной результатами как традиционных измерений АД, так и СМАД, не принимавших антигипертензивных препаратов в течение как минимум 7 дней. Исключали пациентов с АГ III ст., а также с серьезными сопутствующими заболеваниями, требующими регулярной медикаментозной терапии.

В соответствии с рандомизацией методом случайных чисел больным назначался спираприл в дозе 6 мг или амлодипин (препарат кардиопин) в дозе 5 мг. Курс лечения каждым препаратом длился 4 недели. Через 1 и 2 недели проводились контрольные визиты и при недостаточном антигипертензивном эффекте (клиническое АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.) к лечению добавлялся гидрохлортиазид в дозе 25 мг, а также при необходимости доза амлодипина увеличивалась до 10 мг в сутки. После отмены первого препарата на 7 дней назначался курс лечения вторым препаратом (после лечения спираприлом назначали амлодипин и наоборот). На «основных» визитах (до начала терапии и после 4-х недель лечения каждым препаратом) проводились регистрация АД, ЧСС и СМАД. Уровень АД на каждом визите измерялся трижды в положении больного сидя (через 15 минут отдыха) с интервалом в 1 минуту и расчетом средних величин; ЧСС регистрировалась однократно в покое.

СМАД проводилось аппаратами Spacelabs (модели 90207 и 90217). АД и ЧСС измерялись в дневной период (07.00-23.00 ч) с интервалами в 15 минут; в ночной период (23.00-07.00 ч) – с интервалами в 30 ми-

нут. СМАД начинались и заканчивались в 9.00-10.00 ч утра.

Мы рассматривали следующие основные показатели СМАД:

1. Усредненные характеристики суточного профиля АД в различные периоды суток.
2. Показатели «нагрузки давлением» (индекс времени) – процент измерений, превышавших пороговые уровни АД.
3. Индексы вариабельности АД в различные периоды суток рассчитывались как стандартные отклонения от средних.
4. Степень ночного снижения артериального давления (НС АД, %) рассчитывали по формуле: $((\text{АД}_{\text{дн}} - \text{АД}_{\text{н}}) / \text{АД}_{\text{дн}}) \times 100\%$. (АД_{дн} и АД_н – средние значения АД за дневной и ночной периоды).
5. Характеристики АД в утренние часы (средний уровень АД и величина подъема АД с 06.00 до 08.00).
6. Максимальные и минимальные величины АД и время их возникновения.
7. Индекс сглаживания (smoothness index, ИС) определяли как величину, обратную коэффициенту вариации почасовых эффектов препарата [6].

Статистический анализ

При помощи системы SAS [7] были проведены дисперсионный анализ с использованием процедуры GLM (General Linear Model – общая линейная модель дисперсионного анализа) и анализ четырехпольных таблиц сопряженности и соответствующих статистических показателей: χ^2 критерия Вальда и коэффициента сопряженности ϕ . Для построения графиков суточных профилей АД дополнительно использовали процедуру анализа Фурье в статистическом пакете ABPM-FIT [8].

Результаты

Из 47 отобранных больных стабильной АГ 1-2-й степени критериям включения в исследование соответствовали 39 человек: 20 женщин и 19 мужчин. Средний возраст больных составил $53,7 \pm 10,0$ лет, длительность АГ $11,8 \pm 9,5$ лет, индекс массы тела (ИМТ) $30,3 \pm 5,2$. 8 больных до включения в исследование антигипертензивную терапию ранее не получали. Полностью завершили исследование 30 пациентов. Из 9 выбывших трое прошли полный курс лечения одним из препаратов; всего лечение спираприлом прошли 32 пациента, амлодипином – 31. Средняя итоговая доза амлодипина составила $7,0 \pm 2,7$ мг в сутки, доза спираприла в соответствии с современным способом применения данного препарата не корректировалась. Комбинация с гидрохлортиазидом потребовалась на фоне лечения спираприлом у 50% больных, на фоне

Таблица 1. Исходные характеристики рандомизированных больных

Параметр	Группы пациентов*		p
	Амлодипин	Спироприл	
Количество больных	19	20	-
Пол	Мужчины	10	-
	Женщины	10	-
Возраст, лет	53,9±2,3	53,5±2,3	0,892
ИМТ, кг/м ²	31,3±1,2	29,4±1,2	0,257
Длительность АГ, лет	10,6±2,2	13,0±2,1	0,454
«Стаж» курения, лет	11,6±3,6	9,5±3,5	0,674
кСАД, мм рт. ст.	147,5±2,6	149,7±2,7	0,575
кДАД, мм рт. ст.	97,2±1,9	96,7±1,9	0,851
24САД, мм рт. ст.	132,5±2,3	133,0±2,2	0,864
24ДАД, мм рт. ст.	83,1±1,9	81,0±1,8	0,439

* - отдельно представлены сведения о характеристиках больных, начавших лечение с амлодипина и со спиропрिला;
к – клиническое АД, 24 – 24-часовое АД

лечения амлодипином – у 45%.

Причины выбытия из исследования были следующие: несоблюдение протокола – 4 пациента; отказ от участия – 2; побочные эффекты препаратов: тахикардия и головокружение на прием амлодипина – 1 пациентка; боли в левом подреберье при приеме спироприла – 1 пациент с синдромом Жильбера, имевший несколько лет назад реактивный гепатит после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни; развитие гипертонического криза, потребовавшего госпитализации, у 1 пациентки на третий день приема 5 мг амлодипина.

По основным параметрам группа больных, начавших лечение со спироприла, не отличалась от группы больных, начавших лечение с приема амлодипина (табл. 1).

Целевые уровни клинического АД были достигнуты у 22 больных как на фоне приема амлодипина (71%), так и на фоне приема спироприла (67%). При этом отсутствие эффекта при терапии обоими препаратами наблюдали у 5 из 30 больных, полностью завершивших исследование (17%).

Изучаемые препараты вызывали сходный антигипертензивный эффект (табл. 2). Не было выявлено достоверных различий как во влиянии на усредненные уровни АД, так и на большинство специальных показателей СМАД (некоторые рассматривавшиеся признаки в таблице не отражены).

Нами также не было выявлено достоверных различий в значениях ИС, несмотря на то, что по абсолютной величине показатели ИС амлодипина довольно существенно превосходили аналогичные показатели спироприла (рис. 1).

В этой связи был проведен индивидуальный ана-

Таблица 2. Влияние препаратов на показатели АД и ЧСС

Показатель	Исходно	Амлодипин, n=31	Спироприл, n=32
кСАД, мм рт.ст.	148,6±1,9	127,9±2,1****	131,8±2,1****
кДАД, мм рт.ст.	96,9±1,2	84,1±1,4****	85,2±1,4****
24САД, мм рт.ст.	140,3±1,6	129,1±1,8****	130,3±1,8****
24ДАД, мм рт.ст.	89,1±1,1	81,5±1,2****	82,0±1,2****
24ПАД, мм рт.ст.	50,7±1,5	46,9±1,7 (нд)	48,0±1,7 (нд)
дСАД, мм рт.ст.	143,8±1,7	131,9±1,9****	133,2±1,9****
дДАД, мм рт.ст.	92,4±1,2	84,0±1,3****	84,9±1,3****
нСАД, мм рт.ст.	127,1±1,7	118,7±1,9**	119,5±1,9**
нДАД, мм рт.ст.	76,8±1,2	72,3±1,4*	71,6±1,3**
уСАД, мм рт.ст.	131,8±2,2	123,7±2,4*	123,4±2,4*
уДАД, мм рт.ст.	82,5±1,6	77,4±1,7*	77,2±1,7*
рСАД, мм рт.ст.	144,5±1,9	131,5±2,1****	133,4±2,1****
рДАД, мм рт.ст.	93,4±1,3	84,5±1,4****	85,3±1,4****
рСрАД, мм рт.ст.	111,3±1,3	100,3±1,5****	101,8±1,4****
СНС САД, мм рт.ст.	11,4±0,7	9,0±0,8*	10,0±0,8 (нд)
СНС ДАД, мм рт.ст.	16,8±0,8	13,0±1,0**	15,1±1,0 (нд)
Макс24САД	173,8±2,4	160,4±2,7***	162,4±2,7**
Макс24ДАД	116,3±1,5	102,6±1,7****	105,2±1,7****
ВАР САД24	8,8±0,3	8,4±0,4 (нд)	9,2±0,4 (нд)
ВАР ДАД24	7,5±0,3	7,4±0,3 (нд)	7,4±0,3 (нд)
рВАР САД	11,3±0,5	9,9±0,6^	12,4±0,6
рВАР ДАД	9,0±0,4	7,8±0,5^	9,5±0,5
рВАР АДс	9,9±0,4	8,6±0,5*^	10,6±0,5
ИС САД -	0,65±0,1****	0,55±0,1***	
ИС ДАД -	0,56±0,1****	0,45±0,1****	
24 ЧСС, уд. в мин	71,8±1,4	73,3±1,5 (нд)	73,0±1,5 (нд)

**** p=0,0001, *** p<0,001, ** p<0,01, * p<0,05 – достоверность различий с исходным уровнем
^ - достоверно различие между препаратами, p<0,01
к – клиническое АД; 24, д, н, у, р – 24-часовое, дневное, ночное, утреннее (6-8 ч), рабочее (11-19 ч) АД; АДс – среднее АД;
Макс – максимальный уровень АД, ВАР – вариабельность

лиз с использованием четырехпольных таблиц сопряженности (табл. 3). В качестве условных критериев удовлетворительной величины ИС использовали значение 0,5, полученное на основании дискриминантного анализа в базе данных ГНИЦ ПМ [9]. Удовлетворительные значения ИС чаще отмечались на фоне терапии амлодипином (например, «целевые» значения ИС САД только при лечении амлодипином наблюдались у 8 больных, а только при лечении спироприлом – лишь у 3). При этом значения коэффициента корреляции в четырехпольных таблицах сопряженности были достаточно высокими.

Обсуждение

СМАД дает богатый материал для изучения анти-

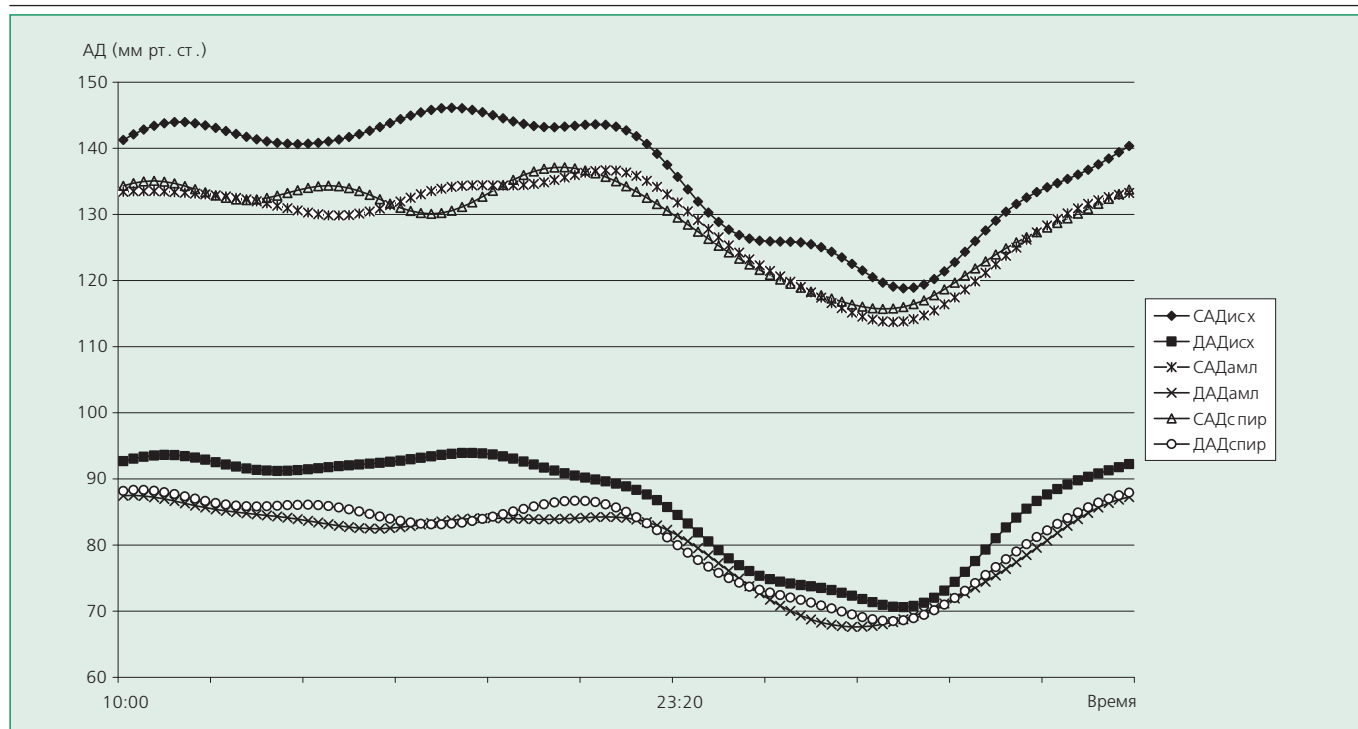


Рисунок 1. Влияние амлодипина и спираприла на суточный профиль АД (анализ Фурье)

гипертензивной эффективности препаратов. Однако ограничением подробного анализа результатов СМАД является взаимозависимость показателей. Большинство характеристик суточного профиля АД под воздействием приема антигипертензивных препаратов закономерно изменяется и обладает достоверной информативностью в оценке эффективности терапии. Однако, согласно результатам логистического регрессионного анализа базы данных ГНИЦ ПМ, независимой информативностью в данном аспекте обладают лишь 4 характеристики СМАД: средние величины АД, величина «пикового» эффекта препарата (ПЭ), индекс сглаживания и один из показателей «ранних утренних часов». При этом на долю ИС приходилось около 70% информации об антигипертензивном эффекте [9].

Надо отметить, что первоначально для оценки равномерности действия антигипертензивных средств применялся коэффициент конечный эффект/пико-

вый эффект (КЭ/ПЭ) – показатель, рекомендованный FDA США для тестирования новых препаратов. В дальнейшем стали очевидны существенные методические ограничения КЭ/ПЭ: изучение лишь небольшого фрагмента 24-часового профиля АД, низкая воспроизводимость, сомнительная прогностическая ценность [10]. Данный индекс может быть малоинформативен при нестандартных схемах назначения препаратов, отсутствии информации о времени приема лекарства. Этих недостатков в значительной степени лишен предложенный в 1997 г. ИС [6, 10]. Имеются прямые доказательства того, что более высокие значения ИС ассоциируются с лучшим протективным действием препарата в отношении органов-мишеней АГ. В частности, в исследовании SAMPLE регресс гипертрофии миокарда на фоне антигипертензивной терапии лизиноприлом у 150 больных достоверно ассоциировался с высокими значениями ИС, но не с высокими значениями коэффициента КЭ/ПЭ [10]. D. Rizzoni et al. при анализе базы данных, включавшей результаты лечения различными препаратами, выявили прямую корреляционную связь между величиной ИС и уменьшением толщины комплекса интима-медиа под действием терапии [11].

От других дигидропиридиновых антагонистов кальция амлодипин отличается очень длительным периодом полувыведения (35-45 ч). Отсутствие резких колебаний концентрации препарата в крови объясняет его, как правило, хорошую переносимость (в отличие от короткодействующих дигидропиридинов первого поколения, резкое повышение концентрации в крови которых вызывает повышение тонуса симпатической

Таблица 3. Распределение значений индекса сглаживания (ИС) при лечении амлодипином (n=31) и спираприлом (n=32)

	ИС $\geq$ 0,5	n	%	Коэффициент ϕ
ИС САД	Оба препарата	13	43,3	0,446
	только амлодипин	8	26,7	
	только спираприл	3	10,0	
	ни один из препаратов	6	20,0	
ИС ДАД	Оба препарата	15	50,0	0,591
	только амлодипин	4	13,3	
	только спираприл	2	6,7	
	ни один из препаратов	9	30,0	

нервной системы, что приводит к таким характерным побочным эффектам, как тахикардия, покраснение кожных покровов, чувство жара и т.д.) [12]. Имеются сведения о том, что продолжительность действия амлодипина может достигать 2 суток и более. Вместе с тем равномерность антигипертензивного эффекта препарата нуждается в подробном изучении.

Исследований такого рода известно пока немного, и только в работах итальянских ученых вычислялся ИС. При оценке результатов этих работ приходится, однако, иметь в виду сравнительно малый опыт практического использования ИС. В частности, в некоторых исследованиях данный показатель рассчитывался только у больных, «отвettивших» на лечение (responders). Поэтому затруднение вызывает сравнение абсолютных значений ИС, полученных разными авторами. Тем не менее, исходя из имеющихся данных можно сделать вывод о том, что амлодипин вызывает достаточно равномерный антигипертензивный эффект в течение 24 часов. В одном из исследований [13] монотерапия амлодипином выдержала сравнение с комбинированной терапией валсартаном и дигидрохлортиазидом (изучались ИС и коэффициент КЭ/ПЭ).

Проведенное нами исследование также представляется достаточно показательным. Во-первых, был использован широко популярный в нашей стране дженерик амлодипина кардиопин, практически пол-

ностью эквивалентный по клинико-фармакологическим свойствам оригинальному препарату [14]. Во-вторых, в качестве препарата сравнения был избран ингибитор ангиотензинпревращающего фермента спираприл, характеризующийся так же, как и амлодипин, «сверхдлительным» периодом полувыведения. Согласно результатам индивидуального анализа данных, равномерность антигипертензивного эффекта амлодипина превосходила равномерность действия спираприла. Кроме того, амлодипин достоверно снижал вариабельность АД в рабочее время, в то время как спираприл вызывал тенденцию к увеличению этого показателя. В этой связи уместно вспомнить точку зрения G. Parati: «Препараты, снижающие (буферизирующие) вариабельность АД, могут обладать дополнительным профилактическим действием на органы-мишени АД» [15]. Необходимо отметить, что количественной характеристикой данного эффекта известный итальянский ученый считает именно высокие значения ИС.

Заключение

Таким образом, помимо выраженного антигипертензивного эффекта, антагонист кальция амлодипин обладает дополнительными благоприятными фармакодинамическими свойствами, которые могут оказаться весьма существенными при длительной терапии АГ.

Литература

1. Staessen J., Buttebier G., Buntinx F. et al. for the Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Treatment of Hypertension Investigators. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement. A randomized controlled trial. JAMA 1997;278:1065-72.
2. Горбунов В.М., Смирнова М.И., Андреева Г.Ф., и др. Распространенность и предикторы скрытой неэффективности лечения артериальной гипертонии при использовании различных препаратов. Кардиология 2009;49(2):32-7.
3. Palatini P., Parati G. Modulation of 24-h blood pressure profiles: a new target for treatment? J Hypertens 2005;23:1799-801.
4. Kario K. Early morning risk management in hypertension. Current Medicine Group Ltd., 2005.
5. Горбунов В.М., Смирнова М.И., Андреева Г.Ф., Деев А.Д. Влияние спираприла на показатели клинического и амбулаторного артериального давления и их соотношение у больных артериальной гипертонией. Российский кардиологический журнал 2009;(1):57-61.
6. Rizzoni D., Castellano M., Muesan M.L. et al. Beyond trough:peak ratio: a new index of the smoothness of the antihypertensive effect of a drug. High Blood Press 1997;6:110-5.
7. SAS User's Guide: Statistics Version 5 Edition. Cary NC:SAS Institute Inc., 1985.
8. Zuther P., Witte K., Lemmer B. ABPM-FIT and CV-SORT: an easy-to-use software package for detailed analysis of data from ambulatory blood pressure monitoring. Blood Press Monit 1996;1:347-54.
9. Горбунов В.М. Проблемы оценки эффективности антигипертензивной терапии с помощью суточного мониторинга артериального давления. Кардиология. 2003;43(10):105-12.
10. Parati G., Omboni S., Rizzoni D. et al. Smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. J Hypertens 1998;16:1685-91.
11. Rizzoni D., Mueisan M.L., Salvetti M. et al. The smoothness index, but not the trough-to-peak ratio predicts changes in carotid artery wall thickness during antihypertensive treatment. J Hypertens 2001;19:703-11.
12. Ruzicka M., Leenen F.H. Relevance of 24 hour blood pressure profile and sympathetic activity for outcome on short- versus long-acting 1,4-dihydropyridines. Am J Hypertens 1996;9:86-94.
13. Palatini P., Malacco E., Di S.S. et al. Trough:peak ratio and smoothness index in the evaluation of 24-h blood pressure control in hypertension: a comparative study between valsartan/hydrochlorothiazide combination and amlo-dipine. Eur J Clin Pharmacol 2002;57(11):765-70.
14. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Белолипецкая В.Г. Проблема выбора лекарственного препарата в кардиологии. На что должен ориентироваться практический врач? Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004;(4):77-82.
15. Parati G. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. J Hypertens Suppl 2005;23(1):S19-25.